



ARTIGO ORIGINAL

Associações dos níveis séricos de ácido gama-linolênico com gravidade do eritema e estado de ansiedade/depressão em pacientes com rosácea^{☆,☆☆}



Jin-Yi Tang ^{ID a,1}, Mei-Ling Chen ^{ID b,1}, Mei Wan ^{ID c}, Jin-Yu Wei ^{ID d}, Tian Qian ^{ID e}, Kun-Yu Fan ^{ID e}, Zhi Yang ^{ID e}, Jian Fu ^{ID f,*} e Jian Li ^{ID c,*}

^a Escritório de Administração de Pesquisa Científica, Division of Medical Affairs, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, China

^b Departamento de Medicina Nuclear, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, China

^c Departamento de Dermatologia, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, China

^d Departamento de Dermatologia, The 920th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Kunming, China

^e Departamento de Dermatologia, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

^f Urologia, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, China

Recebido em 24 de novembro de 2022; aceito em 4 de janeiro de 2023

PALAVRAS-CHAVE

Ácido gama-linolênico;
Índice de gravidade de doença;
Rosácea;
Transtornos mentais

Resumo

Fundamentos: Acredita-se que o desenvolvimento da rosácea esteja intimamente associado ao metabolismo lipídico, inflamação e ansiedade/depressão. O ácido gama linolênico (GLA) é fator-chave que participa do metabolismo lipídico, e também regula a resposta inflamatória. Entretanto, a associação dos níveis séricos de GLA com a gravidade da rosácea e o estado psicológico ainda permanece incerta.

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo investigar a associação do ácido gama linolênico (GLA), um fator-chave que participa do metabolismo lipídico e da resposta inflamatória, com a gravidade da rosácea e o estado psicológico.

Limitações do estudo: O presente estudo teve algumas limitações. Primeiro, o estudo é transversal e não fornece evidências longitudinais sobre a relação entre GLA e rosácea. Em segundo lugar, a coorte do presente estudo também é relativamente pequena, e uma coorte maior é necessária na investigação adicional para revelar o papel potencial do metabolismo lipídico na patogênese da rosácea.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.01.008>

☆ Como citar este artigo: Tang J-Y, Chen M-L, Wan M, Wei J-Y, Qian T, Fan K-Y, et al. Associations of serum gamma-linolenic acid levels with erythema severity and anxiety/depression status in patients with rosacea. An Bras Dermatol. 2024;99:189–95.

☆☆ Trabalho realizado no First Affiliated Hospital to the Third Military Medical University.

* Autor para correspondência.

E-mails: xingzhu007@163.com (J. Fu), leejian860@126.com (J. Li).

¹ Jin-Yi Tang e Mei-Ling Chen contribuíram igualmente para este trabalho.

Métodos: Um total de 62 pacientes com rosácea foi recrutado consecutivamente. A escala de autoavaliação do paciente (PSA, do inglês *patient self-assessment*) e a avaliação do eritema pelo médico (CEA, do inglês *clinician erythema assessment*), bem como a escala *Generalized Anxiety Disorder* (GAD-7) de sete itens e o questionário *Patient Health Questionnaire* de nove itens (PHQ-9) foram utilizados para avaliar o grau de gravidade do eritema e o estado de ansiedade/depressão, respectivamente. Os níveis séricos de GLA foram determinados por cromatografia gasosa de massa.

Resultados: Foram observados níveis séricos mais baixos de GLA em pacientes com rosácea ($p < 0,001$), e a análise de subgrupo revelou que pacientes com níveis mais elevados de GLA apresentaram escores mais baixos de PSA, CEA, GAD-7 e PHQ-9. Além disso, a análise de correlação de Spearman revelou que os níveis séricos de GLA estavam negativamente associados aos escores de PSA, CEA, GAD-7 e PHQ-9, respectivamente. O modelo de regressão linear revelou que os níveis séricos de GLA no início do estudo foram fator preditivo para o prognóstico dos resultados clínicos após um mês de tratamento convencional.

Conclusão: O presente estudo indica que níveis séricos mais baixos de GLA em pacientes com rosácea estão negativamente associados ao grau de eritema e ao estado de ansiedade/depressão.

© 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Rosácea é dermatose crônica prevalente entre adultos, especialmente do sexo feminino.¹ A rosácea é atualmente dividida em quatro subtipos, incluindo rosácea eritemato-telangiectásica (ETR, do inglês *erythematotelangiectatic rosacea*), rosácea papulopustular (PPR, do inglês *papulopustular rosacea*), rosácea fimatosa (PHY, do inglês *phymatous rosacea*) e rosácea ocular (OR, do inglês *ocular rosacea*). O subtipo mais prevalente é o ETR,² no qual os sintomas mais comuns são eritema persistente e rubor, trazendo impacto negativo considerável aos pacientes com rosácea. Nos últimos anos, a rosácea começou a ocorrer nos indivíduos mais jovens, o que pode resultar em consequências mais prejudiciais, como baixo entusiasmo no trabalho e ansiedade/depressão.³ Entretanto, com exceção da brimonidina tópica, não existem outros tratamentos aprovados em virtude do conhecimento deficiente do mecanismo da rosácea.

Embora o mecanismo não seja totalmente compreendido, os avanços atuais sugerem que a rosácea é uma doença complicada, influenciada por fatores de risco multifacetados, incluindo resposta imunológica, ansiedade/depressão, barreira cutânea comprometida e metabolismo lipídico local ou sistêmico anormal.⁴⁻⁷ Especificamente, a barreira de permeabilidade epidérmica comprometida induz a produção e liberação de fatores inflamatórios e a infiltração de células imunológicas, consequentemente causando ressecamento da pele, ardência e queimação em pacientes com rosácea.⁸ Além disso, um estudo anterior revelou que a composição dos lipídios sebáceos está alterada em pacientes com rosácea em comparação com controles normais,⁷ sugerindo o papel potencial do metabolismo lipídico na patogênese da rosácea. Também propõe-se que a rosácea seja doença inflamatória crônica da pele, e a ativação da inflamação pode explicar muitos de seus sinais e sintomas.⁶ Um estudo anterior dos autores revelou que o estado de ansiedade/depressão desempenha papel importante no desenvolvimento da rosácea, e a regulação do estado de

ansiedade/depressão pode facilitar a eficácia terapêutica dos medicamentos atuais.³ Assim, visar essas múltiplas vias pode ser um caminho para o alívio da rosácea.

O ácido gama linolênico (GLA, do inglês *gamma linolenic acid*) é um ácido graxo poli-insaturado n-6 endógeno (PUFA n-6) que desempenha papel crucial na redução dos níveis lipídicos.⁹ Um ensaio clínico randomizado recente indicou que o GLA como suplemento pode melhorar os resultados clínicos e reduzir os níveis lipídicos em pacientes com rosácea,¹⁰ destacando que o GLA pode estar envolvido na patogênese da doença. Que seja de conhecimento dos autores, poucos estudos foram realizados para elucidar a relação entre o desenvolvimento da rosácea e os níveis de GLA endógeno. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar a alteração nos níveis séricos de GLA e explorar a associação desses níveis séricos com o grau de eritema e o estado de ansiedade em pacientes com ETR.

Pacientes e métodos

Todos os 62 pacientes com rosácea (subtipo ETR) e 14 controles normais (CN) pareados por idade foram recrutados consecutivamente no Southwestern Hospital. Amostras de sangue foram coletadas e os níveis de GLA no sangue foram analisados. Além disso, também foram avaliados o grau de eritema e o estado de ansiedade e suas correlações com os níveis de GLA no sangue, respectivamente. As informações detalhadas são apresentadas nos dados suplementares.

Resultados

Características demográficas

A **tabela 1** mostra as características demográficas dos pacientes com rosácea e CN. Como mostrado, não houve diferenças significantes em relação a idade, sexo, IMC, prevalência de hipertensão e diabetes, bem como hipercolesterolemia entre pacientes com rosácea e CN (**tabela 1**,

Tabela 1 Características demográficas

Variável	Controles normais	Rosácea	Estatística	P-valor
Nº de pacientes	14	62		
Idade (anos)	34,64 ± 10,38	34,19 ± 10,92	t = 0,140	0,889
Masculino/feminino	9(5)	20 (42)	$\chi^2 = 0,62$	0,804
IMC (kg/m ²)	23,21 ± 4,19	22,98 ± 5,34	t = 0,337	0,737
Nível de escolaridade (anos)	12,34 ± 3,25	11,84 ± 2,97	t = 1,130	0,260
Hipertensão (%)	4 (6,5)	10 (16,1)	$\chi^2 = 1,177$	0,278
Diabetes (%)	1 (7,1)	6 (9,7)	$\chi^2 = 0,088$	0,767
Níveis de GLA (mol/L)	24,66 ± 8,20	15,81 ± 10,58	t = 2,933	0,004
Escore CEA	NA	2,58 ± 1,00		
Escore PSA	NA	2,90 ± 0,74		
Escore GAD-7	NA	6,56 ± 4,98		
Escore PHQ-9	NA	5,10 ± 4,33		

Nota: NA significa não aplicável.

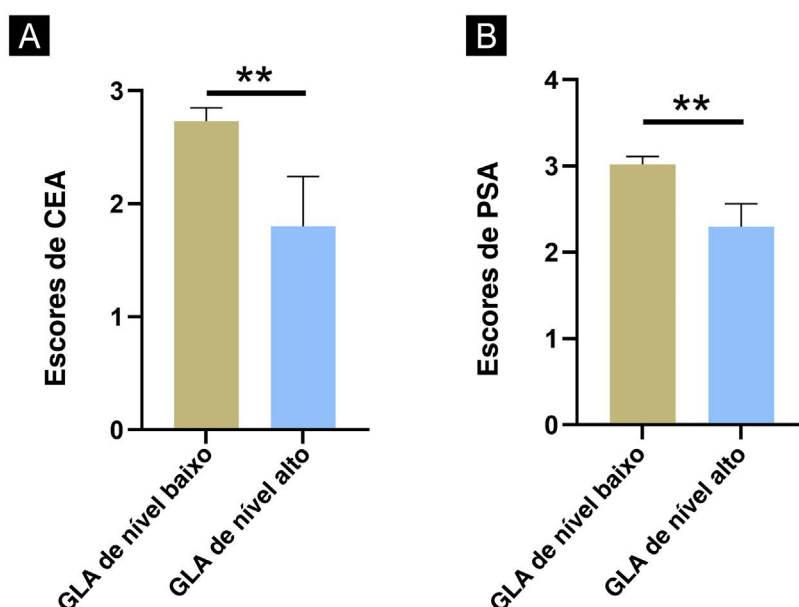


Figura 1 Comparações dos escores CEA e PSA entre o grupo com nível baixo de GLA e o grupo com nível alto de GLA. (A) Comparação dos escores de CEA. (B) Comparação dos escores de PSA. ** Indica $p < 0,01$; $n = 53$ para o grupo com nível baixo; $n = 9$ para o grupo com nível alto. As barras de erro apresentam o DP.

$p > 0,05$). Além disso, os níveis séricos de GLA em pacientes com rosácea no início do estudo foram inferiores aos dos CN ($24,66 \pm 8,20$ vs. $15,81 \pm 10,58$ mol/L, $p = 0,004$).

Comparações dos escores de CEA e PSA entre o grupo com nível baixo de GLA e o grupo com nível alto de GLA em pacientes com rosácea

Foi utilizado o valor da mediana das amostras dos CN como valor de corte para diferenciar o grupo com nível alto de GLA e o grupo com nível baixo de GLA ($26,32$ mol/L). Posteriormente, os pacientes com rosácea foram divididos em grupo com nível baixo de GLA e grupo com nível alto de GLA, de acordo com o valor de corte. Em seguida, foram comparados os escores de CEA e PSA entre o grupo de baixo nível de GLA e o grupo de alto nível de GLA em pacientes com rosácea. Foi interessante descobrir que pacientes com rosá-

cea e nível mais baixo de GLA apresentavam escores de CEA e PSA mais elevados do que os pacientes com nível de GLA mais elevado (fig. 1; $p < 0,01$ para todos).

Correlações dos níveis de GLA com os escores de PSA e CEA em pacientes com rosácea

A ETR é um subtipo prevalente de rosácea, cujo sintoma mais comum é o eritema. Os escores de PSA e CEA são geralmente aplicados para refletir a gravidade do eritema. Para revelar com maior profundidade a associação dos níveis de GLA com a gravidade da rosácea, foi conduzida a análise de correlação de Spearman. Os níveis séricos de GLA estão surpreendentemente associados aos escores de PSA, bem como aos escores de CEA (fig. 2).

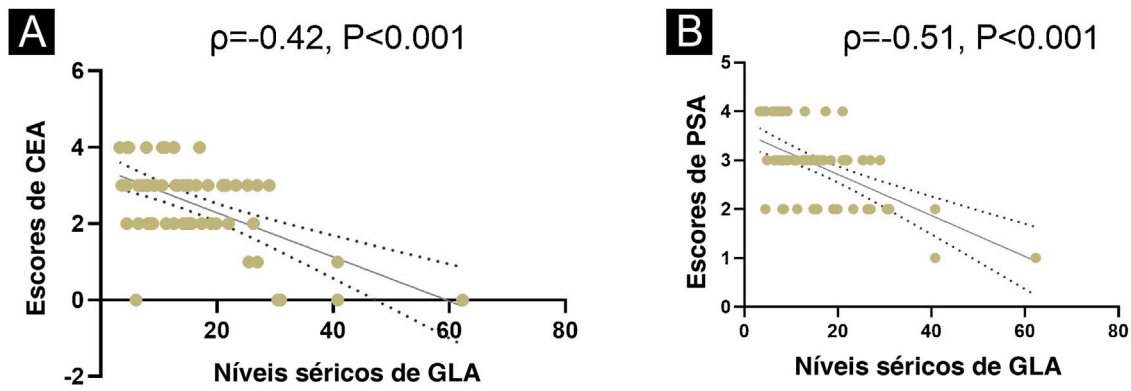


Figura 2 Correlações dos níveis de GLA com os escores de PSA e CEA em pacientes com rosácea. (A) Correlação dos níveis séricos com os escores de CEA. (B) Correlação dos níveis séricos com os escores de PSA (n = 62 para cada análise).

Tabela 2 Valor preditivo dos níveis de GLA para escores CEA após um mês de tratamento

Variáveis	Coeficientes não-padronizados		Coeficientes Padronizados	P-valor
	B	DP	Beta	
Constante	1,131	0,720		0,122
Níveis de GLA	-0,059	0,014	-0,457	0,000
Idade	0,016	0,018	0,126	0,375
Sexo	0,275	0,300	0,095	0,362
Diabetes	0,386	0,514	0,085	0,456
Hipertensão	-1,302	0,472	-0,355	0,008
CEA basal	0,423	0,133	0,332	0,003

Nota: DP significa Desvio-padrão.

Valor preditivo dos níveis de GLA para escores de CEA e PSA após um mês de tratamento

Para explorar os efeitos preditivos do nível de GLA na linha de base para os escores de CEA e PSA após um mês de tratamento convencional, foi conduzida a análise de regressão linear com os escores de CEA ou PSA como variável independente, respectivamente. Os fatores contribuintes incluem idade, sexo, hiperlipidemia, hipertensão, DM, escores de CEA e de PSA na linha de base. É evidente que os níveis de GLA na linha de base foram fator preditivo significativo para os escores de CEA e PSA após um mês de seguimento, respectivamente (tabelas 2 e 3).

Correlações dos níveis de GLA com os escores de GAD-7 e PHQ-9 em pacientes com rosácea

Como ansiedade/depressão têm impacto direto no desenvolvimento da rosácea, foi investigada, ainda, a relação entre os níveis séricos de GLA e o escores no GAD-7, bem como os escores do PHQ-9. Inicialmente, foram comparados os escores de GAD-7 e PHQ-9 entre o grupo com baixo nível de GLA e o grupo com nível elevado de GLA em pacientes com rosácea. O grupo com baixo nível de GLA apresentou escores de GAD-7 e PHQ-9 mais elevados do que o grupo com nível elevado de GLA (fig. 3A-B, $p < 0,05$). Além disso, a análise de correlação de Spearman foi realizada para descobrir a associação dos níveis de GLA com os escores de

GAD-7 e PHQ-9. Curiosamente, os escores de GAD-7 e PHQ-9 foram negativamente correlacionados com os níveis de GLA em pacientes com rosácea (fig. 3C-D).

Discussão

O objetivo do presente estudo foi investigar a associação dos níveis séricos de GLA com eritema e estado de ansiedade/depressão. Foi observado que os pacientes com rosácea apresentavam nível mais alto de GLA do que os CN, e os escores de CEA e PSA, bem como os escores de GAD-7 e PHQ-9 nos pacientes com baixo nível de GLA foram notavelmente mais altos do que aqueles no grupo com nível elevado de GLA. No geral, os níveis séricos de GLA foram surpreendentemente correlacionados com a gravidade do eritema e estado de ansiedade/depressão.

O GLA é um PUFA bioativo biossintetizado por meio da dessaturação do ácido linoleico no fígado pela enzima $\Delta 6$ -dessaturase.¹¹ Estudos anteriores revelaram que níveis alterados de GLA aumentariam o risco de diversas doenças humanas, como diabetes, distúrbios metabólicos e distúrbios neuropsiquiátricos.¹² Além de sua função no metabolismo lipídico, o GLA também apresenta efeito anti-inflamatório, capacidade de reparar a barreira cutânea e efeito anticancerígeno. Foi relatado anteriormente que pacientes com dermatite atópica apresentam níveis mais baixos de GLA.¹¹ É importante ressaltar que um estudo anterior revelou que a suplementação de GLA pode melhorar

Tabela 3 Valor preditivo dos níveis de GLA para escores PSA após um mês de tratamento

Variáveis	Coeficientes não-padronizados		Coeficientes Padronizados	P-valor
	B	DP		
Constante	0,066	,920		0,122
Níveis de GLA	-,051	,014	-,448	0,001
Idade	0,059	0,017	0,533	0,001
Sexo	-0,415	0,030	-0,162	0,171
Diabetes	-0,844	0,537	-0,208	0,122
Hipertensão	-0,604	0,462	-0,185	0,197
PSA basal	0,158	0,206	0,097	0,046

Nota: DP significa Desvio-padrão.

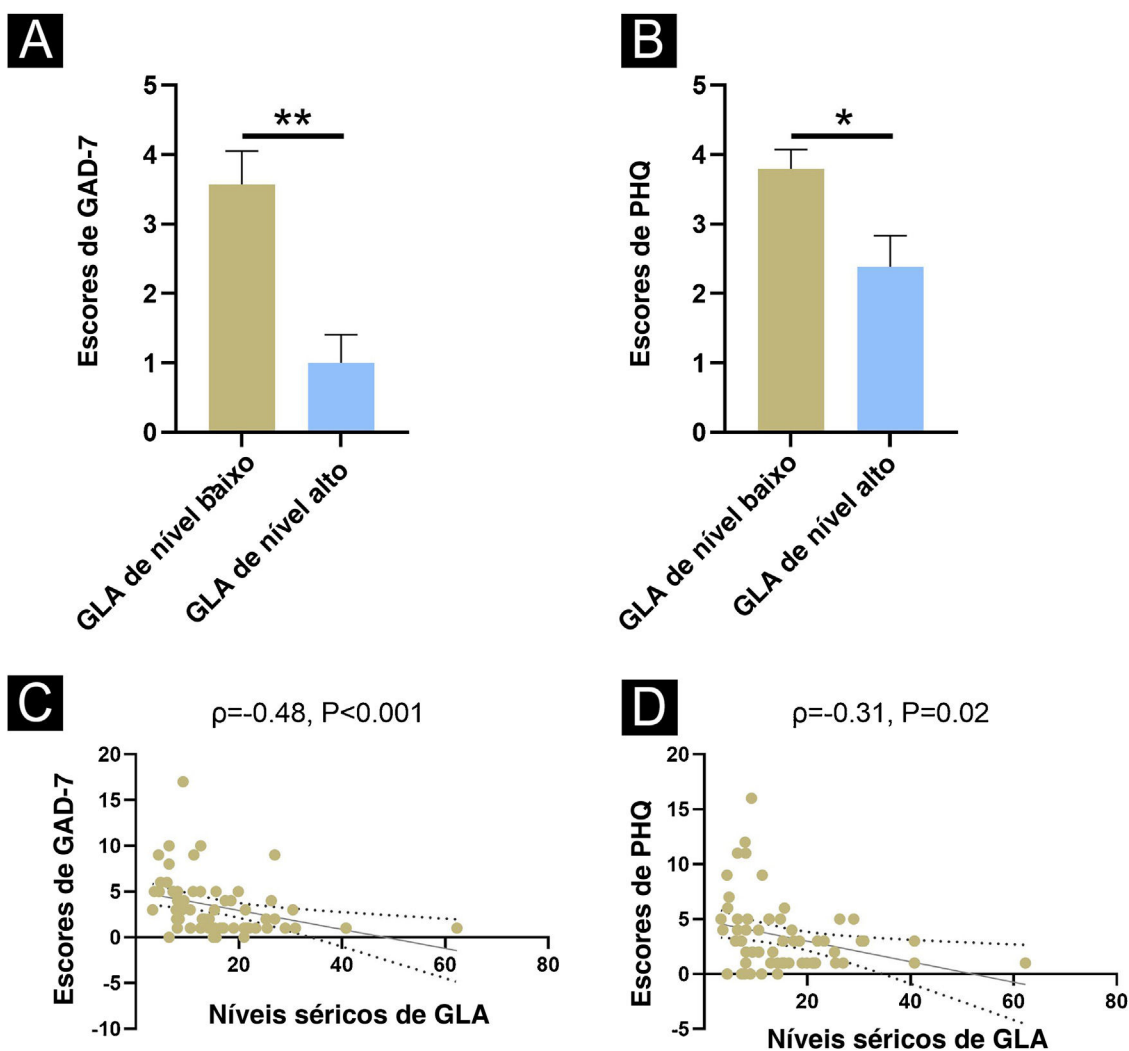


Figura 3 Correlações dos níveis de GLA com os escores de PSA e CEA em pacientes com rosácea. (A) Comparação dos escores de GAD-7. (B) Comparação dos escores de PHQ-9. (C) Correlação dos níveis séricos com os escores de GAD-7. (D) Correlação dos níveis séricos com os escores de PHQ-9. *Indica $p < 0,05$; **Indica $p < 0,01$; $n = 53$ para o grupo de nível baixo; $n = 9$ para o grupo de nível alto; $n = 62$ para a análise de correlação. As barras de erro apresentam o DP.

os resultados clínicos da rosácea, demonstrando o possível papel do GLA na doença.¹⁰

A rosácea é doença de pele altamente prevalente em adultos, especialmente em mulheres mais jovens,³ e ape-

sar dos avanços no estudo da doença nas últimas décadas, seus mecanismos ainda são pouco compreendidos. Que seja de conhecimento dos autores, poucos estudos enfocam a relação entre as alterações nos níveis séricos de GLA e a

rosácea. Os presentes resultados demonstraram pela primeira vez que pacientes com rosácea apresentavam níveis mais baixos de GLA sérico. O subtipo mais comum de rosácea é a ETR, que apresenta de maneira marcante o eritema avaliado pelas escalas PSA e CEA.¹³ A análise de subgrupo revelou que os pacientes com níveis mais elevados de GLA apresentaram escores mais baixos de PSA e CEA do que aqueles com níveis mais baixos de GLA. Além disso, vale ressaltar que foi observado que os níveis séricos de GLA estavam negativamente associados ao eritema, o sintoma mais comum da rosácea. Paralelamente aos resultados do presente estudo, um ensaio clínico randomizado descobriu que a suplementação de GLA pode melhorar os resultados clínicos da rosácea.¹⁰ Além disso, o tratamento atual para rosácea, com brimonidina tópica, apresenta baixa eficácia.¹⁴ Para avaliar se o nível sérico de GLA poderia influenciar a eficácia do tratamento com brimonidina tópica, também foi investigado o valor preditivo dos níveis séricos de GLA para o prognóstico da rosácea, utilizando modelo de regressão linear. Mecanicamente, a análise de regressão identificou que o nível de GLA é fator preditivo para o prognóstico da rosácea, com níveis mais elevados de GLA acompanhados de melhores resultados clínicos. Tomados em conjunto, o presente estudo e outros forneceram evidências de que os níveis séricos de GLA estão associados ao grau de eritema em pacientes com rosácea. O mecanismo subjacente à associação pode ser multifacetado. Além de regular o metabolismo lipídico, o GLA pode participar na patogênese da rosácea por meio da anti-inflamação e da restauração da barreira cutânea, o que foi validado por estudos anteriores.^{10,15} Na inflamação sistêmica, foi sugerido que o GLA suprime a regulação positiva da prostaglandina E2, que desempenha papel crucial no avanço da resposta inflamatória,¹⁶ destacando o papel potencialmente negativo do GLA na inflamação sistêmica.

Sugere-se também que a rosácea esteja associada a distúrbios psicológicos, especialmente ansiedade e depressão.¹⁷ De fato, um estudo anterior dos autores também demonstrou que a rosácea é influenciada pelo estado de ansiedade/depressão, e a intervenção no estado de ansiedade/depressão pode fortalecer os benefícios do tratamento medicamentoso.³ Como mencionamos, o GLA está associado ao desenvolvimento da rosácea, embora ainda não esteja claro se tem associação com o estado psicológico. No presente estudo, foram utilizadas as escalas GAD-7 e PHQ-9 para avaliar o estado de ansiedade e depressão, respectivamente. Surpreendentemente, semelhante à gravidade da doença, o grupo de baixo nível de GLA apresentou piora do estado de ansiedade/depressão, o que também foi correlacionado com os níveis de GLA. No entanto, mais estudos são necessários para decifrar o mecanismo subjacente às correlações.

O desenvolvimento da rosácea é atribuído a múltiplos fatores, incluindo resposta imune anormal, distúrbio no metabolismo lipídico e barreira cutânea comprometida.^{18,19} Com base nos fatores multifacetados, diversos estudos, incluindo o presente, encontraram melhoras limitadas em pacientes com rosácea.³ Portanto, ter como alvo as principais vias de sinalização compartilhadas pode ser mais eficaz do que ter como alvo os receptores individuais isoladamente. Como o GLA está envolvido em múltiplas vias

compartilhadas, pode ser promissor no tratamento da rosácea.

Conclusão

O presente estudo indica que níveis mais baixos de GLA sérico em pacientes com rosácea estão negativamente associados à gravidade do eritema e ao estado de ansiedade/depressão.

Suporte financeiro

Este estudo recebeu suporte financeiro de Chongqing Science e Health Joint Medical Research Project (Número de referência: 2023MSXM015).

Contribuição dos autores

Jin-Yi Tang: Contribuiu para a revisão crítica da literatura e concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; Participação efetiva na orientação da pesquisa e análise estatística.

Mei-Ling Chen: Contribuiu com a revisão crítica da literatura e participação efetiva na orientação da pesquisa; Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Mei Wan: Manejo dos casos estudados; Obtenção dos dados.

Jin-Yu Wei: Conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Tian Qian: Revisão crítica do manuscrito e da literatura.

Kun-Yu Fan: Conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Zhi Yang: Conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Jian Fu: Conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; Participação efetiva na orientação da pesquisa.

Jian Li: Contribuiu para a revisão crítica da literatura e concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; Participação efetiva na orientação da pesquisa e aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os participantes.

Anexo. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em <https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.11.016>.

Referências

1. Chen Q, Tang Y, Shi X, Yang X, Shan S, Wang X, et al. Prevalence, clinical characteristics, and health-related quality of life

- of rosacea in Chinese adolescents: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e737–9.
2. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, Wilhelm K, Marticou L, Baltas E, et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol.* 2013;169:555–62.
 3. Li J, Tang JY, Fu J, Zhang MW, Wan M, Chen DW, et al. Carvedilol ameliorates persistent erythema of erythematotelangiectatic rosacea by regulating the status of anxiety/depression. *J Dermatol.* 2022;49:1139–47.
 4. Abram K, Silm H, Maarooos HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:565–71.
 5. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of depression and anxiety disorders: a Danish nationwide cohort study. *Dermatology.* 2016;232:208–13.
 6. Deng Z, Chen M, Liu Y, Xu S, Ouyang Y, Shi W, et al. A positive feedback loop between mTORC1 and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *EMBO Mol Med.* 2021;13:e13560.
 7. Ní Raghallaigh S, Bender K, Lacey N, Brennan L, Powell FC. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea. *Br J Dermatol.* 2012;166:279–87.
 8. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2011;15:2–11.
 9. Cameron NE, Cotter MA. Comparison of the effects of ascorbyl gamma-linolenic acid and gamma-linolenic acid in the correction of neurovascular deficits in diabetic rats. *Diabetologia.* 1996;39:1047–54.
 10. Kim JH, Oh YW, Kim DH, Seo BH, Suh HS, Choi YS. A randomized, placebo-controlled trial of gamma linolenic acid as an add-on therapy to minocycline for the treatment of rosacea. *Ann Dermatol.* 2020;32:466–72.
 11. Yen CH, Dai YS, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Linoleic acid metabolite levels and transepidermal water loss in children with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:66–73.
 12. Tosi F, Sartori F, Guarini P, Olivieri O, Martinelli N. Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2014;824:61–81.
 13. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020;182:1269–76.
 14. Delans K, Kelly K, Feldman SR. Treatment strategies, including antibiotics, to target the immune component of rosacea. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18:1239–51.
 15. Rengachar P, Bhatt AN, Polavarapu S, Veeramani S, Krishnan A, Sadananda M, et al. Gamma-linolenic acid (GLA) protects against ionizing radiation-induced damage: an in vitro and in vivo study. *Biomolecules.* 2022;12:797.
 16. Zhu W, Zhang Y, Li Y, Wu H. Glaucoalyxin A attenuates IL-1 β -induced inflammatory response and cartilage degradation in osteoarthritis chondrocytes via inhibiting the activation of NF- κ B signaling pathway. *Dis Markers.* 2022;2022:6516246.
 17. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:973–80.
 18. Gao C, Ge L, Chen D, Zhang M, Zhao L, Liu W, et al. Increased frequency of circulating classical monocytes in patients with rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:1629–36.
 19. Hu XM, Li ZX, Zhang DY, Yang YC, Zheng SY, Zhang Q, et al. Current research and clinical trends in rosacea pathogenesis. *Heliyon.* 2022;8:e10874.